

Travail du Service de Dermato-Syphiligraphie de l'Antiquaille
(Professeur Agrégé : J. GATÉ)

Le “ traitement-minute ”
de la blennorragie aiguë
par le
2-(p-amino-benzène-sulfamido)-thiazol
ou 2090 RP

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 30 Avril 1941

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Pierre DUMAS

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 21 Janvier 1915, à MONTLUÇON (Allier)



LYON

BOSC Frères M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

1941

Le "traitement-minute" de la blennorragie aiguë
par le
2-(p-amino-benzène-sulfamido)-thiazol ou 2090 RP



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554206_0008

Travail du Service de Dermato-Syphiligraphie de l'Antiquaille
(Professeur Agrégé : J. GATÉ)

Le "traitement-minute"
de la blennorragie aiguë
par le
2-(p-amino-benzène-sulfamido)-thiazol
ou 2090 RP

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 30 Avril 1941

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Pierre DUMAS

Né le 21 Janvier 1915, à MONTLUÇON (Allier)



LYON

BOSC Frères M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

1941

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire.....
Doyen
Assesseur

M. L. HUGOUNENQ.
M. J. LEPINE.
M. A. MOREL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LANNOIS, HUGOUNENQ, PIC, CONDAMIN, PAVIOT,
NICOLAS VILLARD, NOVE-JOSSERAND, TIXIER, COLLET, GAYET, CLUZET
BERARD, COURMONT, GUIART, PIERY

PROFESSEURS

Cliniques médicales.....
Cliniques chirurgicales.....
Clinique obstétricale et Accouchements.....
Clinique ophtalmologique.....
Clinique dermatologique et syphiligraphique.....
Clinique neurologique et psychiatrique.....
Clinique médicale infantile.....
Clinique gynécologique.....
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....
Clinique urologique.....
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....
Clinique des maladies infectieuses.....
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....
Chimie biologique et médicale.....
Chimie organique et Toxicologie.....
Matière médicale et Botanique.....
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....
Anatomie.....
Histologie.....
Physiologie.....
Pathologie Interne.....
Pathologie générale et thérapeutique.....
Anatomie pathologique.....
Chirurgie opératoire.....
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie.....
Médecine légale.....
Hygiène.....
Pharmacologie et Pharmacologie.....
Hydrologie thérapeutique et Climatologie.....

MM. FROMENT.
SAVY.
PATEL.
LERICHE (en mission)
VORON.
BONNET.
FAVRE.
LEPINE (J.).
MOURIQUAND.
COTTE.
REBATTU.
CIBERT.
TAVERNIER.
X.
J. CHALIER
PONTUS.
FLORENCE.
MOREL.
MANCEAU.
X.
LATARJET.
POLICARD.
HERMANN.
CORDIER.
CADE.
J.-F. MARTIN.
SANTY.
ARLOING (F.).
MAZEL.
ROCHAIX.
LEULIER
X..

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale.....
Chargé d'un cours d'Embryologie.....

MM. THEVENOT (Léon)
NOEL.

AGREGES

MM.
GABRIELLE
CHAMBON
REVOL
ENSELME
SEDALLIAN
CREYSSEL
DE ROUGEMONT

MM.
P. RAVAUULT
PIGEAUD
CROIZAT
DELORE
JOSSERAND
MORIN
BERTRAND

MM.
CLAVEL
LEVRAIT
BANSSILLON
MALLET-GUY
ROMAN
PEYCELON
JOURDAN

MM.
FROMENT (R.).
MARTIN (P.-E.).
MOUNIER-KUHN
BROUSSY
PIFFAULT

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. CIBERT, *Président*; GATÉ, *Assesseur*.
P. RAVAUULT et FROMENT R.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PERE

A MA MERE

A qui je dois tout.

A MES SŒURS

En témoignage de ma grande
affection.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CIBERT

Qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. GATÉ

Qui a bien voulu nous accueillir
dans son service et nous inspirer le
sujet de notre travail.

En témoignage de notre profonde
gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. CUILLERET
*Assistant du Service de Dermato-Syphiligraphie
de l'Antiquaille*

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre très vive reconnaissance pour les si précieux conseils qu'il nous a prodigués au cours de l'élaboration de ce travail.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE PARIS

Stage :

- 1934 MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT
MONSIEUR LE PROFESSEUR LENORMANT
1935 MONSIEUR LE PROFESSEUR VILLARET
MONSIEUR LE DOCTEUR A. MARTIN
1938 MONSIEUR LE DOCTEUR WEILL-HALLE

Externat :

- 1936 MONSIEUR LE DOCTEUR MONBRUN
1937 MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MENEGAUX
1938 MONSIEUR LE DOCTEUR JACOB
1939 MONSIEUR LE DOCTEUR M.-P. WEILL
1939 MONSIEUR LE DOCTEUR CLEISZ

A MES AMIS

Le "traitement-minute" de la blennorragie aiguë
par le
2-(p-amino-benzène-sulfamido)-thiazol ou 2090 RP

INTRODUCTION

C'est à Domagk que revient l'honneur d'avoir montré en 1935 avec précision, en thérapeutique humaine, l'action anti-streptococcique de la première molécule sulfamidée. Depuis cette date, les dérivés sulfamidés se sont révélés, aussi bien au laboratoire qu'en application clinique, d'une polyvalence antimicrobienne véritablement remarquable. En quelques années, les chimistes aussi bien que les thérapeutes ont fait subir à la sulfamidothérapie des perfectionnements progressifs à la fois dans le sens de l'efficacité, de l'atotoxicité des produits utilisés et aussi de leur rapidité d'action.

Ainsi, l'utilisation de ces nouveaux agents chimiques en vénéréologie a littéralement déterminé une révolution par la thérapeutique antigonococcique.

En effet, les très nombreux travaux publiés depuis 1937 sur le traitement de la blennorragie par les sulfamidés, tant en France qu'à l'étranger, démontrent d'une façon indéniable l'action véritablement spécifique des dérivés sulfamidés sur le gonocoque. Seule, la modalité d'utilisation pratique de ces produits res-

te un sujet de discussion pour les vénéréologues, les uns restant partisans du traitement mixte (sulfamidés associés aux lavages urétraux), les autres préconisant, au contraire, d'une façon très stricte, l'usage exclusif des sulfamidés, sans traitement local. Mais, devant les progrès réalisés chaque jour dans ce domaine, et surtout devant les résultats incomparables observés avec cette thérapeutique sulfamidée exclusive, on est en droit de penser que bientôt sera unanimement reconnue la prééminence de la *sulfamidothérapie antigonococcique exclusive* sur les autres modes de traitement.

Parmi les dérivés sulfamidés utilisés dans la lutte contre la blennorrhagie, le dernier en date, le 2 — (p-amino-benzène-sulfamido) — thiazol ou 2090 RP a été employé depuis un an avec un succès sans cesse croissant : succès dû à sa grande activité qui égale au moins celle du Dagénan, et dû aussi à sa tolérance remarquablement meilleure, permettant une thérapeutique rapide et très efficace de la gonococcie. Toujours, depuis 1937, on a cherché à perfectionner cette thérapeutique antigonococcique en réduisant la durée du traitement au minimum, pour éviter les risques d'intoxication. Et ce sera le sujet de notre thèse de relater ici un nouveau mode de traitement par le 2090 RP, traitement caractérisé essentiellement par sa brièveté, au point que l'on a pu lui donner le nom de « traitement-minute » (P. Cuilleret).

Après un premier chapitre qui résumera l'évolution de la thérapeutique sulfamidée antigonococcique au cours de ces dernières années, nous décrirons, du point de vue chimique, le 2090 RP et nous mettrons en

relief les principales de ses actions physiologiques chez l'homme. Un troisième chapitre sera consacré à l'exposé de la nouvelle technique d'administration que nous préconisons et nous terminerons par un compte rendu des résultats que les essais cliniques nous ont permis de constater avec le « traitement-minute ».

HISTORIQUE

« Du 1^{er} janvier au 1^{er} septembre 1916, j'ai guéri 334 blennorragies avec une durée moyenne de traitement de 42 jours; 275 de ces malades ont été guéris en moins de deux mois. Quand on a affaire à des blennorragies aiguës, il faut savoir se contenter de cette allure et s'estimer heureux de voir ces 334 malades quitter l'hôpital dans ce laps de temps avec des urines claires et sans filament après leur épreuve de la bière. Une autre série me donna une moyenne de 41 jours sur 568 malades traités ». Ainsi s'exprimait M. Janet, (cité par P. Durel dans son livre si intéressant « Thérapeutique sulfamidée ») à propos de la méthode des grands lavages qui avait modifié si heureusement le traitement de la blennorragie.

On peut mesurer le progrès réalisé dans la thérapeutique de la blennorragie, par la chimiothérapie sulfamidée, par la simple lecture des lignes précédentes et en les comparant au titre de notre travail. Ce sont les grandes lignes de cette évolution que nous voudrions retracer brièvement ici.

En 1937, s'ouvre l'ère sulfamidée de la thérapeutique antigonococcique, avec la publication simultanée des travaux de Dees et Colson en Amérique et de P. Durel en France. Ces auteurs sont les premiers à atti-

rer l'attention et à mettre bien en évidence l'action de l'amino-phényl-sulfamide (1162 F) sur le gonocoque. A cette époque, ce produit administré par voie buccale, donne un pourcentage de succès variant de 40 à 60 % dans la blennorrhagie masculine aiguë. Cependant, en même temps que l'administration du médicament, ces auteurs observent divers phénomènes d'intolérance qui les poussent à préconiser le traitement mixte, 1162 F « per os » et soins locaux.

En juin 1938, apparaît un nouveau produit, le 693 ou Dagénan, résultant de l'adjonction d'une molécule pyridine à la molécule 1162 F. L'introduction de ce corps dans la thérapeutique est considérée comme une étape importante et P. Durel le présente comme rendant « enfin possible le traitement sans les lavages ». Au contraire, les auteurs anglais Lloyd, Erskine et Johnson utilisent ce produit comme simple adjuvant des soins locaux. Avec lui, dans la blennorrhagie masculine aiguë, le pourcentage de succès s'élève à 90 %, l'administration du produit se faisant toujours par voie buccale, et d'autre part la tolérance s'améliore considérablement.

Un nouveau perfectionnement est apporté par la mise au point du Dagénan injectable ou Soludagénan dont l'administration est plus facile à doser et à surveiller et qui amène les mêmes succès. Cependant ce produit est réservé aux cas spéciaux d'intolérance au Dagénan « per os ».

En janvier 1939, nous entrons dans une troisième étape de la sulfamidothérapie et c'est alors que commence l'expérimentation de deux nouveaux dérivés

sulfamidés à noyau thiazolique : le 146 RP et le 2090 RP. R.-L. Mayer, par ses recherches expérimentales et P. Durel et P. Cuilleret, par leurs essais cliniques, concluent à une efficacité de ces deux nouveaux produits comparable à celle du 693, avec cette différence toutefois qu'avec le 146 RP et le 2090 RP la tolérance se révèle bien supérieure. C'est cette dernière propriété qui permet, en juillet 1939, à P. Cuilleret de raccourcir la durée du traitement en augmentant la dose quotidienne, puis de réduire la thérapeutique à 24 heures en administrant le produit actif en une dose unique de 8 à 9 grammes. Cette nouvelle modalité de traitement de la blennorragie a été expérimentée avec les deux produits chimiques signalés; mais, en raison de la solubilité plus grande du 2090 RP sur le 146 RP, solubilité qui permet de prévoir une tolérance meilleure, seul le 2090 RP fut conservé dans les essais thérapeutiques antiblennorragiques.

Différentes communications ont été faites sur les propriétés du 2090 RP et sur le traitement rapide et efficace de la blennorragie par ce corps. Citons un article paru en mars 1940, publié par MM. J. Gaté et P. Cuilleret, ainsi que la thèse de Berger consacrée à cette question. Le traitement préconisé alors est l'emploi exclusif « per os » sans soins locaux du 2090 RP à la dose unique de 8 à 9 grammes, administrée pendant 24 heures.

Devant l'excellente tolérance de l'organisme ainsi que la grande efficacité antigonococcique du produit, l'idée se présente de rechercher s'il n'est pas possible de réduire à la fois la dose de médicament et la durée

du traitement avec autant de succès. De récentes publications (P. Cuilleret) montrent la réalité de cette hypothèse, car il est possible d'obtenir la guérison des blennorragies aiguës masculines et féminines en utilisant la dose moyenne de 5 grammes de 2090 RP absorbée en une seule fois. Ce sont les premiers résultats de cette dernière posologie sulfathiazolée que nous exposerons au cours de cette thèse.

Notons que, en juin et en septembre 1940, ont paru deux articles du Professeur Von Miescher, de Zurich, ayant tous les deux pour objet le traitement de la blennorragie par le 3714 Ciba, qui est chimiquement l'homologue du 2090 RP. L'auteur, dans cette dernière communication, signale tout l'intérêt de ce nouveau composé thiazolé qui permet de traiter efficacement la blennorragie par une « dose unique » de 5 grammes de produit actif absorbée en une fois.

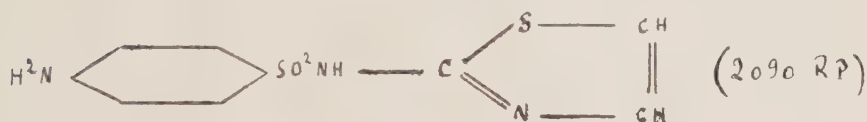
Disons enfin pour terminer qu'en septembre 1940, J.-F. Mahoney et ses collaborateurs ont publié les résultats qu'ils ont obtenus en traitant les infections gonococciques par le sufaméthylthiazol et par le sulfathiazol (2090 RP). Ces auteurs rejettent le sulfaméthylthiazol (146 RP), mais concluent que le sulfathiazol (2090 RP ou 3714 Ciba) constitue un réel progrès dans le traitement de la gonococcie.

Avant d'examiner en détail la posologie et le mode d'administration nouveau du 2090 RP, nous rappellerons tout d'abord les caractères chimiques essentiels à ce nouveau dérivé thiazolé et ses principales propriétés physiologiques chez l'homme.

ETUDE CHIMIQUE DU 2090 RP ET ACTION PHYSIOLOGIQUE CHEZ L'HOMME

Parmi les dérivés de l'amino-benzène-sulfamide, le 2090 RP a retenu l'attention des chimistes et c'est le résultat des études de ces derniers que nous voudrions dresser dans ce chapitre.

Le 2090 RP répond à la formule développée suivante :



On y trouve, outre les groupements amino-benzène-sulfamide — (ce qui correspond au noyau 1162 F) — le groupement thiazol caractéristique du corps étudié — d'où il résulte que le 2090 RP est le 2- (p-amino-benzène-sulfamido)-thiazol ou sulfathiazol pour les Américains.

Au point de vue chimique, le 2090 RP est un corps bien cristallisé et incolore, soluble dans l'eau à la température de 20° et dans la proportion de 0,6 ‰, donc trois fois plus soluble que le Dagénan. Sa toxicité paraît faible, inférieure à celle du 693. Chez la souris,

une dose de 15 grammes par kilogramme de poids est facilement tolérée et cet animal peut supporter, sans inconvénient, une dose moyenne de 2 grammes par kilo, administrée pendant 10 jours consécutifs.

Si l'on compare le 2090 RP au Dagénan, dont la formule développée est la suivante :



on constate que le noyau reste le même pour les deux dérivés sulfamidés; mais, alors que le 693 comprend un groupement pyridine, le 2090 RP est caractérisé, à la place de ce groupement pyridine, par un groupement thiazol.

De même qu'au point de vue chimique, le 2090 RP est voisin du 693 par son comportement physiologique dans l'organisme ainsi que par ses propriétés thérapeutiques et ce sont ces diverses propriétés que nous allons maintenant passer en revue.

Des études nombreuses faites sur le rôle physiologique du 2090 RP, il ressort que ce produit est remarquablement actif sur de nombreux microbes.

In vitro, son activité bactériostatique est plus intense que celle du 693 ou celle du 1162 F et elle s'exerce sur le gonocoque, le méningocoque, le pneumocoque, le staphylocoque, le colibacille sur lequel son activité est constante. A ce sujet, nous dresserons un petit tableau des concentrations minima actives comparées entre le 1162 F, le 693 et le 2090 RP vis-à-vis de plusieurs microbes.

	1162 F	693	2090 RP
Gonocoque.	1/12.700	1/87.000	1/600.000
Staphylocoque. . . .	1/25.000	1/50.000	1/100.000
Colibacille.	1/50.000	1/500.000	1/1.000.000

In vivo, le 2090 RP est doué d'une action antibactérienne polyvalente et plus accentuée que celle du 1162 F ou du 693. D'autre part, sa tolérance est nettement supérieure et il ne provoque dans l'organisme aucun phénomène d'accumulation ainsi qu'en témoignent les travaux de J.-J. Gournay, Mlle P. Molitor et Mlle M. Aline, publiés en septembre 1940. Ces auteurs ont fait une étude approfondie du rôle physiologique du 2090 RP dans l'organisme et c'est à eux que nous emprunterons les résultats survenus en conclusion de leurs recherches. C'est ainsi que fut étudiée *la circulation dans l'organisme du para-amino-benzène-sulfamido-thiazol* et cette circulation fut étudiée dans divers milieux liquides organiques tels que le sang, le liquide céphalo-rachidien, le lait, le liquide d'ascite.

Etude de la concentration dans le sang

I. — APRÈS ADMINISTRATION « PER OS » D'UNE DOSE UNIQUE DE 2 GRAMMES.

La concentration augmente pendant 2 à 3 heures puis revient vers 0 en 24 heures. La concentration maxima se trouve ainsi réalisée entre la deuxième et la quatrième heure. Mais elle varie avec l'état physio-

logique du sujet, étant plus forte chez les sujets sains et jeunes. Le taux moyen de concentration maxima sanguine pour 100 cc. varie de 1/500 à 2/500 de la dose ingérée.

II. — APRÈS ADMINISTRATION « PER OS » DE DOSES MOYENNES RÉPÉTÉES

Après administration de doses moyennes répétées pendant 24 heures, la concentration dans le sang prélevé à la vingt-quatrième heure oscille autour de 1/1.000 de la dose ingérée au cours de ces 24 heures. De même, si les doses moyennes ont été ingérées quotidiennement pendant plusieurs jours consécutifs, un prélèvement de sang effectué le dernier jour de l'administration du produit montre une concentration sanguine identique au cas précédent. *Dès l'arrêt de l'administration du 2090 RP, la concentration diminue rapidement et il est possible de constater que deux jours après, il ne persiste dans le sang, aucune trace dosable de 2090 RP : ce qui montre bien le manque d'accumulation du produit dans l'organisme au cours de son administration.*

III. — APRÈS INJECTION INTRA-MUSCULAIRE D'UNE DOSE UNIQUE DE 2 GRAMMES

Dans ce cas encore, les résultats sont superposables. Toutefois le taux moyen de la concentration sanguine diminue légèrement.

IV. — APRÈS ADMINISTRATION PAR VOIE RECTALE D'UNE
DOSE UNIQUE DE 2 GRAMMES

Dans les premières heures qui suivent l'administration du 2090 RP, on ne rencontre dans le sang que des traces indosables. Les heures suivantes, la concentration augmente faiblement et après 24 heures, elle atteint 1/10.000 environ de la dose administrée.

**Etude du passage
dans le liquide céphalo-rachidien**

I. — APRÈS ADMINISTRATION « PER OS » D'UNE DOSE
UNIQUE DE 2 GRAMMES

La concentration varie entre 1/30 et 1/200 de la concentration dans le sang au même moment, si le prélèvement a lieu 3 heures après l'administration de 2090 RP.

II. — APRÈS ADMINISTRATION « PER OS » DE PETITES
DOSES RÉPÉTÉES EN 24 HEURES

A la vingt-quatrième heure, heure du prélèvement, la concentration oscille autour de 1/10 de la concentration sanguine correspondant au même moment.

III. — APRÈS ADMINISTRATION « PER OS » DE DOSES
ÉLEVÉES (0 gr. 30 par kilo) PENDANT PLUSIEURS JOURS

Le dernier jour du traitement, la concentration atteint le 1/3 de la concentration sanguine.

IV. — APRÈS INJECTION INTRA-MUSCULAIRE D'UNE DOSE MOYENNE DE 2 GRAMMES

La concentration égale le 1/10 de la concentration sanguine correspondante.

V. — AU COURS D'UNE MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE

Si l'on administre « per os » ou par voie intra-musculaire des doses élevées et répétées pendant plusieurs jours, on obtient une concentration dans le liquide céphalo-rachidien plus élevée que la concentration sanguine.

Il semble, en conclusion de ce paragraphe, que le taux de la concentration dans le liquide céphalo-rachidien par rapport à la concentration dans le sang est d'autant plus élevée que la dose totale administrée est plus considérable et qu'elle a été administrée par doses fractionnées. La voie intra-musculaire est celle qui semble donner les meilleurs résultats. Dans ce cas, le rapport des concentrations est de l'ordre de 1/10.

Passage dans différents autres liquides

LAIT. — Une dose moyenne administrée en 24 heures, donne dans le lait une concentration égale au 1/3 de la concentration sanguine, au bout de la 24^e heure.

LIQUIDE D'ASCITE. — Dans la même éventualité d'une administration d'une dose moyenne en 24 heures, la

concentration à la 24^e heure atteint les $\frac{2}{5}$ de la concentration sanguine correspondant pour le même moment.

Elimination par les urines

I. — RÉSULTATS APRÈS ADMINISTRATION « PER OS » D'UNE DOSE UNIQUE

Au bout des premières 24 heures, l'élimination atteint 50 à 75 % de la dose totale ingérée.

Au bout des secondes 24 heures, l'élimination n'est plus que de 5 à 10 % de la dose ingérée.

Après les troisièmes 24 heures, elle est de 0,2 %.

Chez des sujets jeunes et sains, l'élimination au bout de 48 heures est de 80 % alors que, chez des sujets en moins bon état, elle est seulement de 50 à 60 %.

II. — APRÈS ADMINISTRATION « PER OS » DE DOSES RÉPÉTÉES

L'élimination est de 50 à 75 % après les premières 24 heures et de 26 % après le deuxième jour.

Chez un sujet ayant absorbé « per os » des doses moyennes pendant 5 jours, l'élimination, au bout du septième jour, est de 78 % de la dose totale et au huitième jour, elle se fait en quantités infimes, de l'ordre du milligramme.

III. — APRÈS INJECTION INTRA-MUSCULAIRE D'UNE DOSE UNIQUE

L'élimination est meilleure que « per os ». Elle est de 80 % au moins de la dose injectée, après les premières 24 heures.

De tout ce qui précède, nous pouvons conclure que le 2090 RP s'élimine rapidement pour la plus grande partie, montrant ainsi qu'il ne s'accumule pas dans l'organisme.

Maintenant que nous avons étudié le taux de concentration du 2090 RP dans les divers milieux liquides organiques, ainsi que son élimination urinaire et que nous sommes en possession des résultats, nous devons attirer l'attention sur plusieurs points qui nous paraissent importants (J.-J. Gournay, Mlle P. Molitor et Mlle M. Alline).

a) La variabilité du taux de concentration est grande chez différents sujets ayant absorbé la même dose, et même, chez le même sujet, lors de deux expérimentations successives. C'est là un phénomène qui a été constaté mais pour lequel aucune explication n'a encore été apportée.

b) Le passage du 2090 RP dans le liquide céphalo-rachidien se trouve favorisé par l'état d'inflammation de la choroïde.

c) La quantité de composés conjugués qui se forme dans l'organisme est faible. Dans le sang, elle atteint environ 20 % ; dans les urines, elle est variable avec le temps : inférieure à 20 % après 24 heures, inférieure à 30 % après deux jours et autour de 50 %

après le troisième jour. Elle se trouve donc en moyenne autour de 30 % et à ce sujet, nous signalerons qu'avec les corps étudiés jusqu'à présent (1162 F, 693), les quantités de composés conjugués se trouvaient être le double environ de ce taux de 30 %.

D'un point de vue plus général, cette étude chimique nous permet de conclure de façon précise que :

— *le 2090 RP est un corps à élimination rapide, presque complète;*

— *il ne provoque aucun phénomène d'accumulation* : sans doute ses concentrations sont irrégulières; mais le taux de la concentration dans le sang n'est certainement pas l'unique facteur de l'activité des sulfamidés.

— *Sa toxicité est faible. Il est bien toléré*, mieux que les autres. Il n'atteint pas ou alors de façon minime le tissu rénal et il ne donne naissance qu'à peu de composés conjugués.

— *Son action est rapide, régulière et stable* et toutes ces propriétés méritent de retenir le 2090 RP comme un corps susceptible au plus haut point d'intéresser les thérapeutes.

MODE D'ACTION DU 2090 RP

Différentes hypothèses ont été émises par les auteurs pour expliquer le mécanisme d'action des sulfamidés. Ce sont ces hypothèses que nous passerons en revue, étant entendu qu'il est logique de penser que le mode d'action du 2090 RP est certainement comparable à celui des autres sulfamidés. Dans cette discussion, qui reste ouverte encore actuellement, nous nous abstiendrons de prendre parti et notre rôle se bornera seulement à un exposé des diverses conceptions auxquelles sont arrivés les différents auteurs au cours de leurs recherches.

Ces hypothèses, pour expliquer le mode d'action des sulfamidés, sont au nombre de trois et on peut les classer, avec P. Durel de la façon suivante :

A) — *Stimulation des forces de défense normales (phagocytose - immunité).*

D'après cette théorie, soutenue par Jeanneney et Castenet, la destruction des germes pathogènes se ferait par les procédés naturels, comme la phagocytose; mais le médicament aurait pour rôle d'augmenter directement ce « potentiel défensif » que possède en lui-même tout organisme vivant.

B) — *Affaiblissement de la vitalité du germes, détruit secondairement par les forces de défense normales de l'organisme.*

Cette hypothèse, émise par Levaditi, s'oppose à la précédente et si M. Levaditi admet bien la destruction des germes par la phagocytose, il conteste le pouvoir du médicament d'augmenter le « potentiel défensif ». D'après lui, le médicament sensibilise le germe et permet alors son attaque par les moyens habituels dont l'organisme dispose. Cette sensibilisation des germes serait le résultat d'une action médicamenteuse qui s'exercerait à la fois en provoquant un affaiblissement du pouvoir capsulogénique et en apportant une gêne à la croissance des germes.

C) — *Transformation en une substance directement bactéricide.*

Il s'agit là d'une théorie défendue par R. L. Mayer dans une communication à l'Académie de Médecine en juin 1937.

D'après R.-L. Mayer, s'il y a un retard entre le moment de l'administration et celui où le produit devient actif, ce n'est pas pour que les forces défensives de l'organisme se mettent en œuvre ou pour que les germes se sensibilisent à l'action de ces forces, c'est parce que la molécule chimique introduite doit se transformer en une molécule bactéricide, en un corps directement et immédiatement actif. La sulfamide oxydée donnerait naissance à l'hydroxylamine que R.-L. Mayer estime être le corps actif, à action bacté-

ricide *in vivo*. Toujours est-il que, *in vitro*, la molécule hydroxylaminée a une action bactéricide immédiate et intense alors que l'amine n'est active qu'après un certain retard. Il semble donc qu'il faille que le groupe aminé soit oxydé pour agir et le temps de latence correspondrait justement à son oxydation par les cellules de l'organisme ou les germes.

On peut alors se demander pourquoi l'on n'utilise pas directement *in vivo* la molécule hydroxylaminée. C'est que dans l'organisme, cette substance n'agit pas. Elle ne parvient au germe que si elle se forme, *in situ*, dans le voisinage immédiat du germe. Elle ne serait active qu'au moment même de sa formation, avant de subir des phénomènes d'oxydo-réduction par l'intermédiaire des colorants du sang.

Cette hypothèse semble avoir séduit plusieurs auteurs. P. Durel, dans son livre « Thérapeutique sulfamidée » l'envisage avec faveur et on la retrouve également dans une publication déjà citée de J.-J. Gournay, Mlle P. Molitor et Mlle M. Alline.

Telles sont les trois hypothèses présentées en vue d'expliquer le mécanisme d'action des produits sulfamidés. Dans l'état actuel de la question, il nous est impossible de prendre parti et nous nous sommes bornés, ainsi que nous le disions plus haut, à faire un exposé schématique des conceptions émises par les auteurs.

LE « TRAITEMENT MINUTE »

Nous exposerons dans ce chapitre la technique du « traitement-minute » telle que nous l'appliquons actuellement. Nous donnerons ensuite quelques commentaires sur la tolérance et les incidents de cette nouvelle modalité de thérapeutique sulfamidée antigonococcique.

I. — Posologie. - Mode d'administration

Le 2-(p-amino-benzène-sulfamido)-thiazol ou 2090 RP est présenté sous forme de comprimés dosés à 0 gr. 50 de produit actif. La dose à faire ingérer au malade est obtenue par une règle très simple, basée d'après son poids : il doit absorber *un gramme de médicament par 10 kgs de poids ou par fraction de 10 kilogs*. Il est bien entendu que la parfaite tolérance du 2090 RP permet des écarts de posologie : par exemple, si un malade de 70 kiogs est traité avec 7 grammes de médicament, tel autre malade pesant 73 kilogs fera une cure avec 8 grammes. D'autre part, pour les poids inférieurs à 50 kilogs, ce qui est le cas des adolescents et des femmes, on donnera une dose unique de 5 grammes.

Pratiquement, on demande au malade d'avaler les comprimés deux par deux, avec plusieurs verres de liquide : soit de l'eau ordinaire et alors un ou deux verres suffisent dans la majorité des cas; soit de la tisane sucrée (tilleul, thé léger), (von Miescher). L'essentiel, semble-t-il, est que la quantité de liquide soit suffisamment abondante d'emblée. On ne change absolument rien à l'alimentation, et l'on demande seulement au malade de n'absorber, pendant 48 heures, ni sulfate de soude, ni sulfate de magnésie, ni alcool fort, ni bière.

Voyons maintenant de quelle façon conduire le « traitement-minute » par le 2090 RP afin d'en obtenir le maximum de succès.

— Le diagnostic étant établi à l'aide de prélèvements pour examens bactériologiques et la localisation de l'atteinte gonococcique étant faite par l'épreuve des trois verres, le malade absorbe « per os » la dose unique de 2090 RP en une seule fois, comme nous venons de l'expliquer.

— Vingt-quatre heures après, on procède à de nouveaux prélèvements des sécrétions urétrales, cervicales et des filaments urinaires pour contrôle microscopique. Le malade est alors laissé au repos thérapeutique pendant une journée.

— Quarante-huit heures après le début de la cure, de nouveaux prélèvements sont alors effectués. Si les examens microscopiques s'avèrent négatifs, on pratique immédiatement *l'épreuve combinée précoce de guérison* (P. Cuilleret), c'est-à-dire : nitratage avec une solution de nitrate d'argent à 1 %, de l'urètre, du

col utérin et l'on prescrit au malade de prendre de la bière le même jour.

— Trois ou quatre jours après cette première épreuve, une nouvelle série d'examens bactériologiques est effectuée; en cas de résultats négatifs, on peut pratiquer un deuxième nitrage analogue au précédent et l'on revoit le malade quatre jours après.

A titre d'exemple, voici un cas schématique de blennorragie aiguë récente traitée de cette façon :

R..., âgé de 26 ans, pesant 70 kilogs, consulte dans le Service le 6 janvier 1941 pour blennorragie.

Première atteinte.

Contamination datant de 48 heures.

Après examen, on fait le diagnostic d'urétrite antérieure aiguë.

Administration, ce même jour, d'une dose unique de 7 grammes de 2090 RP.

Le 8 janvier, on revoit le malade. Examens bactériologiques négatifs. Pas de gonocoques.

Epreuve combinée précoce de guérison avec nitrage et bière. Revu à plusieurs reprises, les semaines suivantes. La guérison persiste (canal sec, urines limpides, sans filaments).

Pour la femme, on complète les nitrages successifs espacés de trois ou quatre jours par une vérification microscopique des sécrétions urétrales et cervicales après les premières époques qui suivent l'arrêt du traitement. L'observation suivante schématise ce « traitement-minute » appliqué dans un cas de blennorragie urétrale et cervicale.

R... Henriette, âgée de 36 ans, est envoyée dans le Service de Dermato-Syphiligraphie de l'Antiquaille du Dr. Gaté (fiche n° 13.094), le 22 février 1941 par le Service sanitaire, pour blennorragie.

Première atteinte.

Le 24 février 1941, présence de gonocoques en amas intra-cellulaires dans les sécrétions de l'urètre et du col utérin. Ce même jour, administration « per os » d'une dose unique de 5 grammes de 2090 RP.

Aucun phénomène d'intolérance n'est noté à la suite de cette cure.

Le 25 février, premiers examens de contrôle bactériologique : les prélèvements urétraux et cervicaux sont négatifs.

Le 27 février, après une journée de repos thérapeutique, de nouveaux prélèvements sont effectués, avec mêmes résultats négatifs de l'urètre et du col.

Le 1^{er} mars, on pratique l'épreuve combinée *précoce de guérison*, avec nitrage du col et de l'urètre, au nitrate d'argent à 1 %. Les prélèvements se révèlent encore négatifs à plusieurs examens ultérieurs.

Règles du 2 au 5 mars : normales.

Le 6 mars, après l'arrêt des règles, une nouvelle vérification microscopique des sécrétions urétrales et cervicales est négative.

La malade est guérie et sort de l'hôpital.

Surveillée régulièrement depuis ce jour au Service sanitaire.

La guérison se maintient.

Ces différentes étapes de traitement ont été poursuivies facilement pour la plupart de nos malades qui étaient hospitalisés. Les consultants soumis au « traitement-minute » ont tous été revus à plusieurs reprises pendant les quinze ou vingt jours qui ont suivi la

première épreuve combinée de guérison de bière et nitratage.

Au cours des nombreux traitements que nous avons ainsi appliqués à des blennorragies, tant masculines que féminines, divers faits ont été observés que nous allons rapporter maintenant.

Pour les hommes. — Les phénomènes douloureux qui accompagnent l'urétrite cessent dès les premières heures de traitement, disparaissent vers la dix-huitième heure. L'écoulement se tarit très vite et, en général, 24 heures après la prise du médicament, il ne persiste qu'un léger suintement clair ou opalescent. Dans quelques cas, nous avons noté la persistance de « démangeaison urétrale », 48 heures ou trois jours après l'arrêt du traitement, alors que l'urétrite était manifestement guérie, comme l'ont montré ultérieurement les différents tests de guérison mis en œuvre. Ces phénomènes urétraux s'observent plus particulièrement dans les urétrites aiguës traitées précocement et surtout chez des malades atteints pour la première fois de blennorragie.

Les urines s'éclaircissent rapidement et quelle que soit la valeur initiale de leur pH (avant le traitement), elles restent très acides pendant et après la cure de 2090 RP. Avec la dose unique, nous n'avons jamais observé de précipitation anormale dans les urines émises au cours ou après le traitement, en particulier, aucune formation de dépôt cristallisé.

Nous avons suivi l'évolution du gonocoque en faisant des prélèvements urétraux en série pendant la cure. Le « film » de l'écoulement permet de se rendre

compte des phénomènes très curieux apparaissant à la sixième heure du traitement et se poursuivant pendant les quatre ou cinq heures suivantes. Ce sont les mêmes faits qui ont été déjà observés et signalés dans des publications antérieures, par J. Gâté et P. Cuilleret dans le traitement rapide de la bennorrhagie par le 2090 RP en 24 heures. Nous n'y reviendrons pas en détail car ils ont été exposés minutieusement dans le premier article de ces auteurs (*Journal de Médecine de Lyon*, 20 mai 1940) et dans la thèse de Berger.

Les phénomènes ainsi observés sont les suivants : *altération des noyaux des polynucléaires* qui semblent augmenter de volume et se morceler puis s'écartent et paraissent libérer les amas de diplocoques groupés autour d'eux; *involution des gonocoques*, qui, peu à peu, à partir de la cinquième heure de traitement, se dissocient; les groupes sont intra-cellulaires au début en majorité; vers la cinquième heure, les intra-cellulaires diminuent de nombre et deviennent moins denses; les extra-cellulaires, au contraire, deviennent plus nombreux; à la septième heure, la plupart des diplocoques intra-cellulaires ont disparu; il ne reste que des éléments extra-cellulaires, isolés pour le plus grand nombre, quelques-uns encore groupés en amas de cinq à dix éléments. Chaque élément de diplocoque s'altère déjà considérablement, devient cocciforme ou prend l'aspect de bâtonnet renflé, les deux éléments de gonocoque étant alors souvent très dissimilaires; vers la dixième heure, les éléments microbiens disparaissent en général de la préparation.

Pendant la cure à dose unique, ces différentes va-

riations des poynucléaires et des gonocoques semblent plus précoces que celles qui ont été décrites au cours de la cure de 24 heures (thèse Berger). En particulier, la disparition des gonocoques a lieu plus tôt.

Pour les femmes. — Nous n'avons pu suivre aussi facilement la disparition du gonocoque des sécrétions urétrales ou cervicales. Cependant, tous les prélèvements pratiqués vingt-quatre heures après le début du traitement se sont montrés négatifs : la stérilisation paraît donc aussi rapide dans ce cas que pour les urétrites masculines.

II. — Tolérance et incidents

Avec cette posologie massive d'emblée, la tolérance du 2090 RP est très bonne. Nous avons noté quelques lourdeurs de tête survenant 4 à 5 heures après la prise, cédant en général sans traitement spécial (d'ailleurs, s'il est nécessaire, on peut, sans inconvénient, utiliser un ou deux comprimés d'aspirine) et ne gênant pas le malade dans son activité. Celui-ci ne les signale qu'à l'interrogatoire systématique et ne les accuse pas, en général, spontanément. Nous avons relevé quelques vagues malaises gastriques passagers; une seule fois, des vomissements survenus 20 minutes après la prise du médicament (il s'agissait d'une femme enceinte). Nous n'avons jamais observé de céphalées comparables à celles provoquées par le 693, ni d'asthénie marquée, ni de cyanose, ni d'éruption cutanée, ni de troubles du sommeil.

En réalité, ce que l'on constate le plus souvent, ce

sont des malaises très passagers, apparaissant dans 50 % des cas environ, vers la troisième heure qui suit l'absorption de la dose unique : asthénie survenant assez brusquement, avec faiblesse générale, accompagnée de lourdeur de tête, et quelquefois des nausées. Tous ces phénomènes, chaque fois que nous avons pu les faire décrire par le malade, sont très passagers et disparaissent spontanément en moins d'une heure. Nous avons pris l'habitude d'en avertir le patient, de façon à ce qu'il n'ait pas de surprise et qu'au besoin, dans le délai fixé, il fasse le nécessaire pour se reposer une demi-heure. De toutes façons, ces incidents n'ont jamais été suffisamment marqués pour provoquer un arrêt de l'alimentation ou de l'activité du malade.

Les règles ne paraissent pas influencées ni dans leur rythme ni dans leur durée, ou leur abondance. De même, on n'a pu noter aucune influence apparente sur la grossesse. On peut donc dire que le « traitement-minute » au 2090 RP est d'une tolérance parfaite et ne s'accompagne que d'incidents insignifiants.

Au point de vue hématologique, il n'y a rien de bien spécial à signaler: Voici, par exemple, les examens de sang de deux malades :

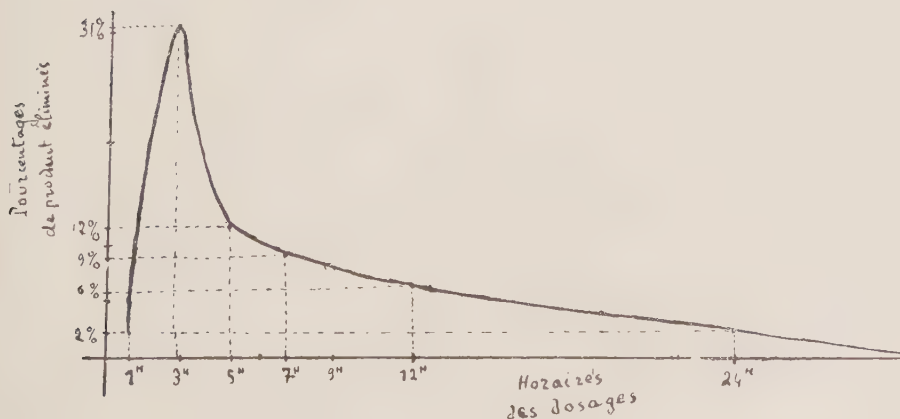
	Avant le traitement	48 heures après
N° 12.656.....	G. R. : 5.828.000	G. R. : 5.945.000
B.	G. B. : 7.000	G. B. : 9.000
N° 12424.....	G. R. : 5.640.000	G. R. : 5.580.000
M.	G. B. : 7.000	G. B. : 10.000

On constate ainsi qu'il n'existe pratiquement pas de

modification des globules rouges, mais qu'il existe par contre une légère leucocytose

Cette excellente tolérance du sulfathiazol à dose massive éphémère doit être rapprochée de sa *rapidité d'élimination*. A ce point de vue, nous pouvons noter les faits suivants : pour un malade ayant fait le « traitement-minute », voici les chiffres que nous avons relevés : le médicament absorbé « per os » passe déjà dans les urines dès la première demi-heure qui suit la prise; l'élimination urinaire va ensuite en croissant ; deux heures après l'ingestion, 5,6 % du produit sont éliminés; cinq heures après l'ingestion, l'élimination s'élève à 26 %; neuf heures après, elle atteint 41 %; elle est de 63 % 24 heures après l'ingestion et elle est de 77 % 48 heures après.

On peut donc dire que 77 % de 2090 RP sont éliminés sous forme libre par les urines en 48 heures. Le maximum d'élimination a lieu entre la deuxième et la cinquième heure. Si nous construisons une courbe de l'élimination urinaire en mettant sur la ligne des abscisses l'horaire de cette élimination et sur la ligne des ordonnées les chiffres obtenus après dosage, nous avons le graphique suivant :



Ces résultats, déjà notés par P. Cuilleret, concordent entièrement avec ceux qui découlent des travaux de J.-J. Gournay, Mlle P. Molitor et Mlle M. Aline que nous avons déjà cités au chapitre traitant de la chimie du 2090 RP (p. 19) et ils ont le grand avantage de nous faire suivre le degré de l'élimination urinaire à plusieurs reprises *au cours d'une même journée*. Il existe, sans doute, des variations individuelles, mais les chiffres que nous avons donnés ne le sont qu'à titre d'exemple et pour montrer la rapidité du passage du 2090 RP dans les urines. Le maximum d'élimination semble correspondre aux phénomènes les plus marqués d'involution du gonocoque que l'on peut suivre sur les étalements pratiqués en série des sécrétions urétrales prélevées à partir du début du traitement, comme nous l'avons exposé plus haut (page 38).

RESULTATS ET COMMENTAIRES

Le « traitement-minute » par le 2090 RP, tel que nous venons d'en exposer la modalité au cours du chapitre précédent a été appliqué dans le Service de dermato-vénérologie de l'Antiquaille à 80 cas.

Résultats

Sur cet ensemble, on note :

48 cas de blennorragies masculines;

32 cas de blennorragies féminines.

I. — Les 48 cas de BLENNORRAGIES MASCULINES se classent de la façon suivante :

38 urétrites antérieures simples;

3 urétrites totales;

7 urétrites compliquées (4 d'orchi-épididymites, 1 de prostatite, 1 de rhumatisme blennorragique localisé au genou et au pied gauches, et 1 de péri-urétrite).

Sur ces 48 cas, 35 n'avaient subi aucun traitement préalable; les 13 autres avaient été déjà traités soit par des sulfamidés (une ou plusieurs cures successives et inefficaces au Dagénan ou au 1162 F), soit par les grands lavages uréthro-vésicaux de permanganate, soit par un traitement mixte, combinant les petites injections et la cure sulfamidée.

Enfin parmi ces 48 malades, 28 étaient atteints pour la première fois de blennorragie; les 20 autres avaient eu deux, trois et même cinq blennorragies antérieures.

Il nous a paru intéressant de ne pas donner un pourcentage global des succès, mais d'établir ce dernier dans chaque catégorie : blennorragies déjà traitées par les sulfamidés et blennorragies qui n'avaient encore jamais reçu de traitement sulfamidé. On sait, en effet, d'après les observations de nombreux auteurs, qu'un premier traitement sulfamidé inefficace rend souvent une cure ultérieure inopérante : c'est là, la discussion encore ouverte sur les cas de blennorragies soi-disant sulfamido-résistantes, question tout à fait à l'ordre du jour et sur laquelle nous reviendrons au moment des commentaires.

Le pourcentage des guérisons s'établit de la façon suivante :

A) — *Pour les 35 cas qui n'avaient reçu aucun traitement* avant leur entrée dans le Service, on compte :

33 succès;

2 échecs,

soit un pourcentage de succès de 97 %.

Les 32 succès n'ont aucune histoire et aucun commentaire n'est à faire sur l'évolution de ces blennorragies rapidement et définitivement guéries par le « traitement-minute ». Les 2 échecs observés dans cette catégorie concernaient 2 malades dont l'un était atteint pour la deuxième fois de blennorragie. Tous les deux avaient une gono-réaction très positive.

L'un a été guéri par une deuxième cure de 2090 RP, celle-ci étant cette fois administrée pendant 24 heures.

Quant au second malade, une deuxième cure de 2090 RP (celle-ci effectuée en 24 heures) s'est montrée encore inefficace et on a dû instituer chez lui le traitement par les grands lavages uréthro-vésicaux.

B) — *Pour les 13 cas déjà traités par d'autres thérapeutiques sulfamidées* à doses incorrectes et insuffisantes, on compte :

5 succès;

8 échecs.

Dès maintenant, nous ferons remarquer, sans toutefois vouloir en tirer de conclusion anticipée, que, sur ces 8 malades chez lesquels le 2090 RP à dose unique a échoué, 3 étaient porteurs de complications locales et 6 avaient déjà eu 2 ou 3 blennorragies, antérieures à celles qui les avaient amenés à consulter dans le Service.

Dans cette deuxième catégorie, on constate un nombre important d'échecs (8 sur 13 cas). Remarquons, de suite, que tous ces malades avaient eu, au préalable, des traitements sulfamidés (1162 F, Dagénan) à des doses nettement insuffisantes dès le début; la plupart, d'ailleurs, s'étaient traités spontanément, sans avis médical. Nous verrons plus loin quels commentaires nous suggèrent ces différents résultats.

II. — Les 32 cas de BLENNORRAGIES FÉMININES se classent de la façon suivante :

15 cas d'urétrites simples;

10 cas d'urétrites et de cervicites;

6 cas de cervicites;

1 cas de bartholinite subaiguë.

Sur ces 32 cas, 30 n'avaient reçu au moment de leur entrée à l'hôpital, aucun traitement préalable; les 2 autres cas seulement avaient été déjà traités ou tout au moins avaient déjà subi un commencement de traitement par les sulfamidés.

Le pourcentage des guérisons se présente ainsi : au total : 32 cas de blennorragies.

A) — *Sur les 30 cas jamais traités auparavant*, nous avons :

29 succès;

1 échec.

Parmi ces succès, notons le cas d'une malade atteinte d'urétrite blennorragique et enceinte de 4 mois. Cette malade a parfaitement toléré le traitement sans malaises appréciables. La guérison a été vérifiée à plusieurs examens successifs et la grossesse ne paraît pas avoir été influencée par la cure sulfamidée.

L'échec noté ci-dessus se rapporte à une malade atteinte d'urétrite blennorragique avec abcès sous-urétral. La cure sulfamidée à dose unique est restée inefficace. Ce résultat n'est pas surprenant puisque déjà de tels faits ont été rapportés par Durel et d'autres auteurs qui sont tous d'accord pour signaler qu'en cas de complications locales, la sulfamidothérapie est souvent impuissante à stériliser le foyer de gonocôques. Il vaut mieux alors traiter localement ce repère (skénite, folliculite urétrale) par les moyens habituels, en même temps que l'on institue une thérapeutique sulfamidée « per os ».

B) — *Sur les 2 cas déjà traités antérieurement*, nous comptons :

1 succès;

1 échec.

L'échec observé dans cette catégorie de malades concerne un cas de blennorragie urétrale et cervicale chez une femme enceinte de 3 mois. Deux cures successives au 2090 RP à dose unique se sont révélées inefficaces : la première, parfaitement tolérée n'a pas suffi à faire disparaître le gonocoque. Une nouvelle cure identique entreprise 8 jours après la première a été mal supportée : quelques instants après l'absorption des 5 grammes de médicament, la malade a vomie une bouillie crayeuse constituée par la plus grande partie de l'agent thérapeutique prescrit. Ses sécrétions sont cependant restées sans gonocoque, à la suite de cette deuxième cure partielle, pendant 7 jours. Ce n'est qu'après ce laps de temps, qu'un examen urétral a montré la présence de gonocoques. La semaine suivante, une troisième cure sulfamidée (au sulfaméthylthiazol ou 146 RP) entraînait la guérison qui s'est maintenue depuis.

Commentaires

Les guérisons obtenues par le « traitement-minute » ne donnent lieu à aucun commentaire particulier. Elles sont survenues, pour la plupart, dans des cas typiques de blennorragies aiguës non compliquées et le résultat est tel que nous pouvions logiquement le prévoir.

Par contre, l'étude des échecs signalés plus haut est des plus intéressantes et pose la question encore discutée de la « *sulfamido-résistance* ».

A ce propos, il nous paraît utile de fixer tout d'abord, d'une façon très précise, *ce qu'il faut entendre par sulfamido-résistance*. A notre avis, cette expression ne doit être employée que *pour désigner les cas de blennorragies pour lesquels une cure sulfamidée correcte est restée inefficace*. Cette définition implique que l'agent sulfamidé utilisé dans le traitement a été administré au malade suivant l'une des posologies codifiées dans diverses publications, et reconnues comme nécessaires et suffisantes pour déterminer la guérison (par exemple pour la dagénothérapie, P. Durel et la Conférence de la Blennorragie, Paris, mars 1939). Or, l'observation journalière révèle deux faits : d'une part, ces cas très précis de sulfamido-résistance caractérisée sont relativement rares ; d'autre part, nous constatons que, depuis plusieurs années, on emploie trop volontiers l'expression de « *sulfamido-résistance* » pour étiqueter *tous* les cas où une cure sulfamidée n'a pas donné le résultat attendu. Dans ces conditions, on s'aperçoit que la plus grande partie de ces soit-disant sulfamido-résistances ne sont en réalité que la conséquence de cures incorrectes, du fait d'une posologie insuffisante : soit que la dose de sulfamide ait été trop faible dès le début du traitement, soit que le malade, fatigué dès le premier jour par la médication, en ait spontanément diminué les doses quotidiennes.

Ce phénomène ainsi bien précisé de la « *sulfamido-*

résistance » n'est pas encore parfaitement élucidé au point de vue pathogénique. Nous y reviendrons plus loin.

En outre, l'observation clinique nous permet de préciser le point suivant : une cure sulfamidée inefficace, qu'elle ait été faite à doses correctes ou à des doses insuffisantes — paraît en quelque sorte mithridatiser le malade à une cure ultérieure, au moins momentanément. Il semble, dans ces conditions, qu'un nouveau traitement sulfamidé, entrepris immédiatement après une première cure « ratée » soit souvent voué à l'échec.

La question qui se pose donc en présence d'un malade atteint de blennorrhagie rebelle à une première cure sulfamidée est la suivante : *l'échec est-il dû simplement à une cure incorrecte ou bien le malade est-il sulfamido-résistant ?*

Le problème peut être résolu, dans ces conditions, d'une façon clinique, en se basant sur les anamnestiques, d'après lesquels la première thérapeutique sulfamidée suivie d'échec n'a pas été correctement appliquée. La solution consiste alors à indiquer une nouvelle posologie correcte, et, dans bien des cas, cette façon de faire est couronnée de succès; à condition toutefois de laisser le malade au repos thérapeutique pendant 3 jours au moins. Pendant ce temps, il est utile de lui faire absorber des capsules de Santal. Ainsi préparé, ce malade reçoit un nouveau traitement sulfamidé selon les posologies codifiées.

C'est ainsi que nous pouvons rapporter l'observation suivante :

X..., sujet polonais âgé de 20 ans, pesant 60 kilogs, est atteint d'urétrite blennorragique depuis un mois.

Deuxième atteinte (première gonorrhée, il y a deux ans, guérie sans complications).

A déjà subi deux cures successives, séparées par un intervalle de 8 jours d'observation, constituées chacune par des grands lavages uréthro-vésicaux associés au « Dagenan » « per os » (3 grammes par jour pendant 8 jours pour la première cure, et 3 grammes par jour pendant 3 jours pour la deuxième cure).

Malgré ces deux traitements successifs, l'urétrite réapparaît dès la fin de chacun d'eux, avec présence de gonocoques, l'urétrite restant strictement antérieure.

Une troisième cure sulfamidée — en l'espèce une dose unique de 7 grammes de 2090 RP absorbée en une fois — est tentée 4 jours après l'arrêt du dernier traitement mixte ; aucun traitement local n'est annexé à ce troisième essai sulfamidé.

Le malade est revu 12 jours après (il a été suivi par son médecin pendant cet intervalle de temps). L'écoulement s'est arrêté 24 heures après la cure de 2090 RP et le canal est resté sec depuis. L'épreuve de guérison a été pratiquée au cinquième jour et elle confirme la disparition définitive du gonocoque.

Un nouvel examen a lieu 8 jours après ces épreuves. La guérison persiste.

Par contre, on peut observer un nouvel échec d'un traitement sulfamidé correct, essayé à la suite de cures semblables antérieures et inefficaces.

L'observation suivante est une illustration typique de ces faits :

D..., âgé de 27 ans, est hospitalisé le 19 février 1941 dans le Service de Dermato-Syphiligraphie de l'Anti-

quaille pour une blennorragie datant de deux mois environ.

Deuxième atteinte.

Contamination vers le 20 décembre 1940.

Sans avis médical, le malade se traite d'abord au Dagénan « per os » pendant une quinzaine de jours (ne prenant jamais plus de 3 grammes de Dagénan par jour). Echec.

Sur l'avis d'un camarade, et toujours sans consultation médicale, le malade reprend une nouvelle cure au Dagénan, à la fois deux injections intra-musculaires de Solu-Dagénan par jour et 2 grammes de Dagénan « per os », le tout pendant 6 jours. Si bien qu'au moment où nous l'examinon, le malade a déjà absorbé plus de 110 comprimés de Dagénan et a reçu 12 injections intra-musculaires de Soludagénan, ces deux cures successives mal conduites n'ayant donné aucun résultat.

Il s'agit de blennorragie antérieure aiguë avec présence de gonocoques intra et extra-cellulaires.

On essaye une cure rapide de 2090 RP (8 grammes en traitement-minute). Echec.

Une gono-réaction pratiquée à ce moment se révèle négative (l'infection actuelle remonte à plus de deux mois).

La guérison est obtenue en 8 jours par des lavages urétraux (un grand lavage uréthro-vésical et quatre injections antérieures au Protargol à 1 % par jour).

La guérison est confirmée par diverses épreuves (bière et nitrate d'argent) répétées.

Notons qu'une deuxième gono-réaction pratiquée 14 jours après la première, alors que le malade était guéri, s'est encore révélée négative.

Une telle observation schématise ce que nous écrivions plus haut et réalise un cas typique de sulfamido-résistance. Nous avons dit que ces cas étaient rela-

tivement rares et on peut se demander s'il est possible de les déceler au cours des cures entreprises successivement sans résultat.

Sans que la pathogénie de ce phénomène soit encore nettement élucidée, divers faits observés chez ces malades ont déjà été signalés par plusieurs auteurs. Dans différentes observations de sulfamido-résistance publiées jusqu'ici, nous relevons, en effet, comme facteurs pouvant être la base de l'inefficacité de la thérapeutique sulfamidée :

1° *Une élimination anormale du médicament.*

2° *Une réaction anormale de l'organisme vis-à-vis des gonocoques.*

3° *La présence dans les urines d'agents « antisulfamide ».*

4° *Une accoutumance du gonocoque aux sulfamides.*

1. — Nous avons vu plus haut comment le 2090 RP s'élimine normalement chez un malade ayant subi avec succès un « traitement-minute » ; l'élimination du médicament est de 63 % 24 heures après l'ingestion. Elle atteint 77 % au bout de 48 heures.

On peut, par contre, déceler diverses *anomalies d'élimination* qui se traduisent :

a) Par un passage trop rapide du médicament dans l'organisme, se manifestant par son apparition précoce dans les urines où on le retrouve à dose massive dans les heures qui suivent son absorption ; l'élimination totale est terminée en quelques heures. Ce fait a été signalé par Gâté, Cuilleret et Pellerat (*Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphili-*

graphie, n° 4, avril 1939, page 433) et c'est le cas de la dernière observation que nous avons rapportée plus haut, ainsi que nous l'ont prouvé les dosages pratiqués dans le service.

Dans ces conditions, on peut admettre que l'action de la sulfamide, bien que donnée à doses suffisantes, n'a pas eu le temps de se réaliser sur le gonocoque. Dans une telle éventualité, nous n'avons pas connaissance de thérapeutique corrective proposée jusqu'ici pour pallier à cette anomalie d'élimination.

b) Par une rétention de la majeure partie ou de la totalité (?) de la sulfamide de l'organisme : ce phénomène a été décrit sous le nom de « blocage » réticulo-endothélial ». On le constate par la recherche de la sulfamide dans les urines au cours du traitement, cet examen se révélant alors négatif contrairement à ce que l'on constate dans les cas normaux. Divers auteurs ont insisté sur cette cause de sulfamido-résistance (Paraf et Léwy) et dernièrement Gougerot, Grollet et Desgrez ainsi que Jausion. On peut, d'après ces auteurs, « débloquer l'organisme en utilisant diverses substances chimiques colorantes. Gougerot emploie le rouge congo en injections intra-veineuses à 5 %; Jausion fait appel soit à la gonacrine, soit mieux à la quinacrine. A la suite de cette thérapeutique « débloquante », on constate, dès les premières injections, l'apparition de la sulfamide dans les urines et, très souvent, la guérison du malade, sans qu'il y ait lieu de reprendre la thérapeutique sulfamidée.

Il apparaît donc nécessaire, chez tout sulfamido-résistant, de rechercher comment se produit chez lui

l'élimination du médicament. Nous savons que cette recherche est facile, si l'on emploie la technique que nous utilisons et qui est celle qui nous a été indiquée par Mlle Alline. Des résultats obtenus, on peut tirer de suite des indications thérapeutiques particulières.

2. — Divers auteurs ont observé que certains blennorragiens ayant résisté à une première cure sulfamidée présentent une gono-réaction négative dans le sang, dans un délai où, normalement, elle devrait être positive. Cette anergie pourrait bien expliquer cette sulfamido-résistance.

M. Milian (*Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, n° 3, octobre 1940, page 207), en a rapporté un cas particulièrement typique et instructif paraissant « montrer que la présence d'anticorps est nécessaire à l'activité des corps employés en chimiothérapie ». Nous reproduisons ici cette observation :

« Il s'agissait d'un jeune Polonais qui avait contracté la blennorragie en Roumanie et qui, malgré d'innombrables traitements de toutes natures, internes et externes, coulait abondamment depuis plusieurs mois. Nous-même avons essayé à plusieurs reprises la lysapyrine à haute dose : 4 grammes « per os » et 1 gramme en injections, quotidiennement sans aucun résultat.

« Or, il était curieux de constater que, chez ce patient, la gono-réaction était négative et se montra négative pendant plusieurs mois, malgré l'examen hebdomadaire qui fut fait durant ce temps.

« Pensant que la continuation de la maladie chez ce jeune homme était due à l'absence d'anticorps, je lui fis 3 injections de vaccin anti-gonococcique et sa réac-

tion devint fortement positive passant de H_8 à H_0 et se maintint telle pendant plusieurs semaines.

« Les sulfamides furent alors repris aux mêmes doses qu'autrefois sans continuer le vaccin dont il avait été fait seulement 3 injections et, en l'espace de 10 jours environ, cet écoulement cessa et la guérison fut obtenue ».

Dans de tels cas, il paraît indiqué, avant d'entreprendre une nouvelle cure sulfamidée, de réactiver la sérologie du malade en lui faisant, par exemple, quelques injections de vaccin antigonococcique. La gono-réaction devient alors positive et l'on peut entreprendre, sans continuer le vaccin, un nouveau traitement sulfamidé qui, dans ces conditions, se révèle efficace.

3. — Récemment, on a attiré l'attention sur des faits expérimentaux très curieux qui pourraient bien, dans une certaine mesure, apporter quelque lumière sur la sulfamido-résistance.

Woods et Filder ont montré que les extraits de levure ou l'acide p-amino-benzoïque neutralisent « in vitro » l'activité bactériostatique du 1162 F.

Palazzoli et Nitti constatent à leur tour, dans une publication récente, que l'injection d'acide p-amino-benzoïque à la souris rend celle-ci réfractaire à la chimiothérapie sulfamidée dans l'infection streptococcique expérimentale.

Ces auteurs concluent que les échecs de la thérapeutique sulfamidée pourraient être expliqués par l'élaboration dans l'organisme ou dans le germe lui-même de substance neutralisant l'action de la sulfa-

mide. En outre, ils signalent que, chez le malade résistant à la thérapeutique sulfamidée, on décèle presque constamment des quantités d'antisulfamide variant entre 2 et 4 γ par centimètre cube.

4. — Enfin, il reste à citer les faits déjà signalés sur *l'accoutumance du gonocoque vis-à-vis des sulfamides*. C'est ainsi que, tout dernièrement, les auteurs suisses (Von Miescher) ont apporté une nouvelle contribution à l'étude de la « sulfamido-résistance ».

Ces derniers étudient tout d'abord la résistance des germes provenant des malades guéris et des sujets réfractaires au traitement et notent qu'il n'existe aucun parallélisme entre les résultats cliniques et la chimio-résistance des germes et que parfois, les souches les plus résistantes proviennent de sujets guéris par une première cure sulfamidée (3714 Ciba) et vice-versa.

De même, aucune concordance n'a pu être observée entre l'effet bactéricide d'un sérum donné, prélevé sur un malade traité par les sulfamides et le comportement de ce dernier, que celui-ci ait été guéri ou non.

Les différences très notables de la sensibilité des germes vis-à-vis de la chimiothérapie, font penser qu'il s'agit d'une propriété variable et susceptible d'être influencée. Felke a montré pour le Prontosil Album et pour l'Uliron que quelques passages successifs sur des milieux de culture contenant 2 milligrammes % de médicament, suffisent pour faire acquérir aux germes une chimio-résistance qui ne se modifie plus au cours de passages ultérieurs.

Les auteurs suisses ont également réussi à augmenter la résistance des gonocoques au 3714 Ciba (analogue au 2090 RP) de 1/100.000 à 1/600; la souche en question a gardé cette propriété depuis. Ainsi, il est prouvé que *l'on doit compter avec la chimio-résistance des germes préalablement traités* et les recherches instituées sur une souche provenant d'un malade traité sans succès ont montré que les germes, sensibles à la concentration de 1/100.000 avant le traitement, résistent à des concentrations de 1/15.000 et 1/10.000 au cours des rechutes après la chimiothérapie. Dans un cas, parallèlement à cette chimio-résistance, on a observé une augmentation de la résistance au sérum de malades guéris ou résistants à la chimio-thérapie; ce qui montre qu'un traitement sans résultat expose au double danger de chimio-résistance et de résistance aux moyens de défense naturelle de l'organisme.

En conclusion de ces dernières constatations, on peut dire que l'efficacité de la sulfamidothérapie anti-gonococcique est fonction, avant tout, à la fois de la posologie et de la durée du traitement. L'expérimentation vient confirmer l'opinion soutenue depuis plusieurs années par certains auteurs (Gâté et Cuilleret, Gougerot, Jausion) selon laquelle « *frapper vite et fort demeure, pour la gonococcie comme pour la pneumonie et la méningite cérébro-spinale, la règle fondamentale en sulfamidothérapie* ». Ce n'est que de cette façon que l'on risque le moins d'observer des échecs ou de créer des sulfamido-résistances.

Que faut-il retenir en pratique de ces diverses constatations cliniques ou expérimentales ?

En présence d'un malade atteint de blennorragie non compliquée, qui n'a encore reçu aucun traitement sulfamidé, nous préconisons le « traitement-minute » prescrit selon les modalités décrites ci-dessus au chapitre III. Nous avons vu, dans ces conditions, que l'on obtient de cette façon la guérison dans 97 % des cas, d'après notre statistique personnelle.

Dans le cas, au contraire, où une première cure sulfamidée correctement suivie ou incorrecte, s'est avérée inefficace, on doit rechercher la cause de cet insuccès de la façon suivante :

1° On s'assurera tout d'abord qu'il n'existe pas de repaire urétral (ou cervical) où le gonocoque est en quelque sorte enkysté et hors d'atteinte de la thérapeutique sulfamidée (Durel). Dans ces cas (folliculites urétrales, skénites, etc), on devra toujours détruire (diathermo-coagulation) ces foyers de résistance avant de tenter une autre thérapeutique.

2° Si l'on ne trouve aucune cause locale à l'échec, on vérifiera d'abord si la première cure a été faite avec une posologie suffisante. Sinon, on sera autorisé à essayer un traitement correct.

Si, à la suite de cette épreuve thérapeutique, le malade s'avère comme « sulfamido-résistant » (tel que nous l'avons précisé plus haut), on recherchera comment le malade élimine la sulfamide (élimination normale, rapide ou au contraire blocage); selon les résultats fournis par cette recherche de la sulfamide dans les urines, on sera appelé :

soit à pratiquer une nouvelle cure sulfamidée avec le même agent thérapeutique ou un similaire (Dagénan « per os » ou injectable, 2090 RP);

soit à utiliser les colorants injectables à titre de « débloquants » (gonacrine, quinacrine, rouge Congo à 1 %);

soit à explorer l'état humoral du sujet et s'il est en état d'anergie, à provoquer l'apparition d'anticorps par quelques injections de vaccin antigonococcique avant de tenter une nouvelle cure sulfamidée.

Enfin, dans les cas particulièrement rebelles, qui sont l'exception, on en est réduit à recourir aux anciennes thérapeutiques (petites injections urétrales ou grands lavages uréthro-vésicaux, selon la méthode de Janet).

ETUDE COMPARATIVE DES DIVERS TRAITEMENTS « EXPRESS » DE LA BLENNORRAGIE

Au cours de ces dernières années, on a utilisé, dans la lutte contre la blennorragie, les sulfamidés selon une posologie codifiée d'après les indications fournies par divers auteurs (Durel, par exemple, pour la dagénothérapie). Cette posologie permet de traiter les blennorragies aiguës, non compliquées, sans le secours d'aucun autre traitement, sans lavages en particulier, avec un pourcentage de succès atteignant 90 % des cas.

Par la suite, plusieurs auteurs ont perfectionné cette thérapeutique en cherchant à rendre les cures antigonococciques toujours plus efficaces et toujours plus rapides. C'est ainsi que de nombreuses méthodes de traitement ont été préconisées. Bien que très diverses dans leurs modalités, elles sont toutes reliées entre elles par le but qu'elles se proposent et qui est, non seulement de guérir l'atteinte blennorragique, mais de la guérir en un temps minimum. C'est là, le principe de toute une série de traitements dits « express », récemment publiés et que nous allons passer successivement en revue, en indiquant leurs

avantages et leurs inconvénients d'un point de vue général.

Ces nombreux traitements peuvent être divisés en plusieurs catégories, suivant l'association des procédés thérapeutiques qu'ils utilisent.

I. — Une première façon de lutter contre la blennorragie consiste à se servir de la *méthode mixte*, avec association de sulfamidés administrés « per os » ou par voie parentérale et d'un traitement local consistant en petites injections urétrales ou en grands lavages uréthro-vésicaux.

Cette méthode avait pour principe d'éviter au malade les phénomènes d'intolérance observés avec les doses assez élevées de sulfamidés indiquées pour le traitement exclusif.

a) C'est ainsi que le *traitement superabortif de Janet*, proposé en mai 1939, combine les injections urétrales de Vitargyl à 20 % ou d'Argyrol à 1 % au Dagénan administré « per os » à la dose de 2 grammes par jour. Ce procédé enregistre environ 94 % de guérison.

b) *Nicolas et Roussel* proposent un traitement par des injections intra-veineuses de 1162 F et y associent ou non, suivant les cas, des injections urétrales antérieures de Protargol à 1 %.

II. — Une seconde forme de traitement antiblennorragique utilise la cure sulfamidée, « per os » de préférence, et la complète par des lavages et une chimiothérapie pyrétogène.

a) Ce sont les *méthodes de Lépinay, Grenier et Campagne* (décembre 1939) qui, à la suite de leurs

observations, sont d'avis que l'adjonction de vaccin ou de protéines semble renforcer l'action des sulfamidés, réalisant un véritable mordantage pour le médicament, le principe de la méthode consiste à mettre le gonocoque en état de moindre résistance par ce choc pyrétogène puis à l'attaquer par les sulfamidés. L'application de cette méthode se résume ainsi :

Dès son entrée à l'hôpital, le malade est mis au lit et à la diète lactée absolue pendant 36 heures.

Le premier jour, il reçoit :

Une injection de vaccin de Delbet;

Un lavage de « détersion » avec une solution de permanganate de potasse de 1 p. 8.000;

4 grammes de 693 (à raison de 2 comprimés de 0 gr. 50 toutes les 4 heures).

Les deux jours suivants, il absorbe chaque jour 4 grammes de 693.

Le pourcentage en guérison obtenu par cette méthode est de 88 %.

b) *Touraine, Dereu et Filleron* (avril 1940) ont également préconisé la même technique, et leurs résultats concordent avec ceux de Lépinay.

e) *Ramel*, enfin, associe le Dagénan « per os » au pyrifer intra-veineux.

Comme on le voit par l'exposé de ces diverses méthodes de traitement, l'agent pyrétogène, utilisé par les auteurs, est de nature variable. Tantôt il s'agit du vaccin de Delbet, tantôt du pyrifer administré par voie veineuse. Dans certains cas même, une injection de vaccin antityphique (T.A.B.) a joué le même rôle.

III. — Une troisième catégorie de traitements « express » associe les antiseptiques urinaires et la pyrétothérapie vaccinale aux sulfamidés pyridiques; on adjoint également des lavages urétraux ou urétro-vésicaux.

C'est là la *méthode de Gougerot et Grollet*, méthode qui fut appliquée systématiquement par ces auteurs dès octobre 1939 et qui réalise une véritable polychimiothérapie autiblennorragique.

Nous avons vu plus haut, le rôle de la pyrétothérapie qui prépare la destruction du gonocoque, destruction rendue effective par l'agent sulfamidé. En ce qui concerne l'antiseptique urinaire, ce dernier semblerait agir comme « mordant », et son administration aurait pour but d'amener la disparition plus rapide et définitive de l'humidité du canal, qui persisterait souvent après une cure autiblennorragique.

Le produit antiseptique peut être soit l'hexaméthylène-tétramine, ou le salol, le santalol ou le salicylate d'oxyquinoléine.

Voici schématiquement la technique utilisée par Gougerot et Grollet :

Le premier jour, diète lactée pendant 24 à 36 heures, puis :

1° ingestion de 4 grammes de 693 (Dagénan) répartis en 8 prises de 0 gr. 50 toutes les 4 heures;

2° administration en trois fois de 1 gr. 50 de l'antiseptique urinaire choisi;

3° injection sous-cutanée de 4 cc. de Propidon;

4° lavage urétral antérieur de « détersion » avec une solution de permanganate de potasse à 1 p. 7.500.
Le deuxième jour :

- 1° régime lacto-végétarien avec fruits, si possible;
- 2° mêmes doses de Dagénan et d'antiseptique urinaire, pas de lavages.

Le troisième jour :

- 1° même régime;
- 2° administration de 3 grammes de Dagénan et de 1 gr. 50 d'antiseptique urinaire;
- 3° examens cliniques et bactériologiques.

Le quatrième jour :

Les doses précédentes ne sont continuées que si le résultat des examens est douteux.

Sinon, repos de 24 heures et épreuves de guérison (bière et nitrates).

On voit le malade le lendemain en lui demandant de ne pas uriner depuis au moins 5 heures et on le réexamine comme lors de la première consultation.

« Il est exceptionnel que le malade ne soit pas guéri le 5^e jour ».

Toutes ces méthodes de traitement rapide donnent un pourcentage de succès excellent et qui se rapproche beaucoup de celui que l'on obtient habituellement dans la blennorragie non compliquée par le traitement sulfamidé exclusif « per os » ou en injections, tels que certains auteurs l'ont toujours préconisé, et en particulier Gaté et Cuilleret.

Ces différentes modalités ont, par contre, l'inconvénient d'être assez compliquées, et nécessitent de toutes façons un traitement local, et surtout l'alitement au moins le premier jour à la suite de l'injection soit de vaccin, soit de produit chimique pyrérogène. Et cela constitue un véritable inconvénient,

si l'on considère que presque la majorité des blennorragiens sont des malades qui continuent leur activité professionnelle sans interrompre leur travail.

IV. — Dès l'avènement de la sulfamidothérapie antigonococcique, la plupart des auteurs se sont ralliés à une thérapeutique simplifiée, supprimant les lavages et les autres adjuvants préconisés jusqu'alors par les auteurs précédents. C'est surtout le cas de la dagénothérapie suivant la posologie de Durel.

L'apparition des sulfathiazols a permis de perfectionner encore la sulfamidothérapie antigonococcique, en diminuant à la fois et les doses de médicament et la durée du traitement. C'est ainsi que fut préconisé le « *traitement rapide par le 146 RP* PAR CUILLERET EN 1939 ET PAR LE 2090 RP PAR GATÉ ET CUILLERET EN 1940. Deux modalités furent alors préconisées successivement pour l'emploi du 2 (p- amino-benzène-sulfamido) thiazol (2090 RP ou 3714 Ciba): tout d'abord la méthode des 24 heures (Gaté-Cuilleret) et surtout le traitement par dose unique, selon l'expérimentation récente de P. Cuilleret en France et de von Miescher en Suisse.

Nous avons déjà insisté, au cours de ce travail, sur les très nets avantages de ce dernier produit sulfathiazolé. La cure, dans ce dernier cas, se fait uniquement par voie buccale, sans traitement local associé. Cette cure, efficace grâce à la massivité de la dose d'attaque, est extrêmement courte, très bien tolérée et ne réclame pratiquement aucune surveillance spéciale du malade, si ce n'est pour les examens bactériologiques et pour les épreuves de guérison.

L'action du 2 (p-amino-benzène-sulfamidō) -thiazol est enfin remarquable par sa grande rapidité d'action et son efficacité certaine dans les cas de blennorrhagie aiguës non compliquées.

C'est alors aux cas de gonococcies compliquées qu'il convient de réserver les associations chimiothérapiques, de même qu'aux cas de blennorrhagies ayant déjà résisté aux thérapeutiques sulfamidées simples.

CONCLUSIONS

I. — Les sulfamides, préconisées en thérapeutique humaine depuis quatre ans, se sont révélés, dans le traitement de la blennorragie, comme des agents antigonococciques particulièrement efficaces.

Les très nombreux travaux publiés sur cette question montrent que seuls ces produits chimiques permettent, dans 90 % des cas, un traitement exclusif « per os », sans soins locaux.

Mais la toxicité de ces divers médicaments (1162 F, 693 ou Dagénan) peut être un obstacle à leur utilisation courante.

II. — Les nouveaux composés sulfamidés à noyau thiazolique, le 2- (-p. amino-benzène-sulfamido) -thiazol ou 2090 RP en particulier, ont la même efficacité que les précédents, avec cet incontestable avantage d'être nettement moins toxiques pour l'organisme.

Ce dernier caractère a permis à divers auteurs (P. Cuilleret, von Miescher) de les utiliser dans la blennorragie aiguë, en réduisant la durée du traitement au minimum, et en réalisant le « traitement-minute » de P. Cuilleret ou le « traitement court à dose unique » de von Miescher. Cette méthode rapide a fait l'objet de notre travail qui résume l'application de cette méthode à 80 cas de gonococcie aiguë masculine et féminine.

III. — Le schéma du « traitement-minute » est le suivant :

1° Le malade absorbe, *en une fois* une *dose unique* du médicament (2090 RP). Cette dernière est établie d'après le poids du malade, à raison de *1 gramme de médicament par 10 kgs* (ou fraction de 10 kgs) *de poids*.

2° 48 heures après, on pratique l' « *épreuve combinée précoce de guérison* » (nitratage urétral et bière).

3° On observe le malade pendant les 5 jours suivants, pour être certain de la guérison.

IV. — Les résultats de ce « traitement-minute », d'après les 80 cas que nous avons ainsi traités sont les suivants :

1° 48 cas de *gonococcies masculines* :

35 cas n'ayant subi aucun traitement préalable, 33 succès, soit 97 % de guérisons.

13 cas *déjà traités par d'autres thérapeutiques sulfamidées incorrectes ou insuffisantes* :
5 succès seulement.

2° 32 cas de *gonococcies féminines* :

30 cas sans traitement sulfamidé préalable :
29 succès.

2 cas *ayant déjà reçu un traitement sulfamidé inefficace* : 1 succès (1 échec chez une femme enceinte).

V. — Cette modalité nouvelle de sulfamidothérapie antiblennorragique, réalisable avec les produits sulfathiazolés tels que le 2090 RP, est du plus haut intérêt, tant médical que social, si l'on en juge par la rapidité d'action, la commodité, l'efficacité et la parfaite tolérance de cette thérapeutique.

Vu :

LE DOYEN :
JEAN LEPINE.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :
CIBERT.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 7 Avril 1941.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ
GAU.

BIBLIOGRAPHIE

- DUREL P. — III^e Conférence de chimiothérapie de la blennorrhagie. Ministère de la Santé publique, 8 mars 1939 (in *La Prophylaxie antivénérienne*, mai 1939 et Soc. Fr. Derm. Syph., 9 mars 1940).
- GATÉ et CUILLERET. — III^e Conférence de chimiothérapie de la blennorrhagie. Ministère de la Santé publique, 8 mars 1939 (in *La Prophylaxie antivénérienne*, mai 1939 et Soc. Fr. Derm. Syph., 9 mars 1940).
- GATÉ, CUILLERET, PELLERAT et PEISSEL. — Résultats obtenus de juillet 1938 à janvier 1939 dans le traitement de la blennorrhagie aiguë par le α (p-amino-phényl-sulfamido) pyridine. *Bulletin de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, n° 4, avril 1939.
- CUILLERET P. — Guérison particulièrement rapide de la blennorrhagie aiguë masculine par le 146 RP per os. Soc. Derm. Syph., Paris, 6 juillet 1939, in *Bull.* n° 7, septembre-octobre 1939, p. 1317-1318.
- DUREL P. — Thérapeutique sulfamidée. *Collection « Les Thérapeutiques nouvelles »*. J. Baillière et Fils, édit. (1 vol.), Paris, 1940.
- MAYER R.-M. — Note sur l'activité de deux nouveaux dérivés sulfamidés à noyau thiazolique dans les infections expérimentales de la souris. *Académie de Médecine*, 22 avril 1940 et sa bibliographie.

GATÉ J. et CULLERET P. — Traitement rapide de la blennorrhagie masculine aiguë par certains dérivés sulfamidés thiazoliques (2090 RP et 146 RP). *Journal de Médecine de Lyon*, 20 mai 1940.

CELICE J., WEILL-SPIRE R. et FALLOT. — L'emploi d'un nouveau dérivé sulfamidé, l'amino-benzène-sulfamido-thiazol (2090 RP) dans les urétrites à gonocoques. Soc. Méd. Hôp. Paris, 17 mai 1940 in *Bull.*, 22 juillet 1940, p. 333.

BERGER Georges. — Premiers résultats cliniques obtenus dans le traitement de la blennorrhagie masculine aiguë avec le 2 - (p.amino-benzène-sulfamido) - thiazol ou sulfathiazol ou 2090 RP. *Thèse Lyon*, juin 1940 (Bosc et Riou, éditeurs) et sa bibliographie.

Von MIESCHER G. — Der heutige Stand der peroralen Chemotherapie der Gonorrhoe auf Grund eigener Erfahrungen (964 Fälle) zugleich Mitteilung über Erfolge mit den Schweizer Präparaten « Ciba 3714 » und, « Cilagen 4 » *Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift*, N° 26, 29 juin 1940.

GOURNAY J.-J., Mlle MOLITOR P. et Mlle ALLINE. — Etude physiologique chez l'homme de l'amino-benzène-sulfamido-thiazol. *Bulletin des Sciences Pharmaceutiques*, N°s 9-10, septembre-octobre 1940, page 240.

Von MIESCHER G. — Ueber den heutigen Stand der peroralen Chemotherapie der Gonorrhoe auf Grund eigener Erfahrungen, 2, Mitteilung : « Kurz » und « Einschlagtherapie » mit Ciba 3714. *Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift*, N° 37, 14 septembre 1940.

- MAHONEY, J.-F., M. D., WOLCOTT R.-R., M. D., and C.-J. Van SLYKE, M. D. STATEN ISLAND, N. Y. — Sulfafaméthylthiazole and Sulfathiazole therapy of gonococéal infections. *America Journal of Syphilis Gonorrhea and Venereal diseases*, N° 5, vol. 24, septembre 1940, p. 613.
- GOUGEROT H. et GROLLET L. — Traitement express de la blennorragie. Acquisitons nouvelles: association de la sulfamidothérapie et de la pyrétothérapie vaccinale et des antiseptiques urinaires. *Bulletin de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, Tome 47, N° 3, octobre 1940.
- PARAF J. et LEWY S. — Problèmes chimiques de l'immunologie. *Presse Médicale*, 17 septembre 1940.
- CUILLERET P. — Le traitement-minute de la blennorragie aiguë par le 2090 RP. *Revue Médicale de France*, N° 6, novembre-décembre 1940.
- GOUGEROT H. et GROLLET L. — Une des causes de sulfamido-résistance: le blocage réticulo-endothélial et le déblocage par l'injection de rouge congo. *Bulletin de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, Tome 47, N° 4, novembre 1940.
- NITTI Frédéric et PALAZZOLI Max. — Sur la présence de corps sulfamidés dans l'urine humaine. Communication à l'Académie des Sciences le 9 décembre 1940. *Presse Médicale*, 5 février 1941.
- MIESCHER G. et SCHNETZ A. — L'état actuel de la chimiothérapie buccale de la blennorragie. Expérience personnelle. III^e Communication: Bases expérimentales du dosage du Ciba 3714 (Cibazol). *Schw. Med. Woch.*, 1941, N° 8, 175.

ROLLI F. — A propos du traitement de la blennorragie féminine par le 3714 Ciba. *Schw. Med. Woch.*, N° 9, 1941, pp. 196-200.

LEPINAY et DONON. — Résultats obtenus dans la blennorragie avec un nouveau sulfamidé : le 2090. *Maroc Médical* (à paraître).

TABLE DES MATIERES

Introduction.	11
Historique.	15
Etude chimique du 2090 RP et Action physiologique chez l'homme.	19
Mode d'action du 2090 RP.	29
Le traitement minute.	33
I. — Posologie-Mode d'administration.	33
II. — Tolérance et incidents.	39
Résultats et commentaires.	43
Résultats.	43
Commentaires.	47
Etude comparative des divers traitements « Ex- press » de la Blennorragie.	61
Conclusions.	69
Bibliographie.	73

IMPRIMERIE
BOSC FRÈRES, M. & L. RIOU
42, QUAI GAILLETON, 42
LYON

